

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

Fk

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 9月 1日

REC'D 13 OCT 2000

WIPO

PCT

出 願 番 号

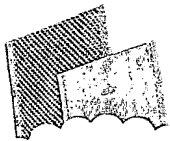
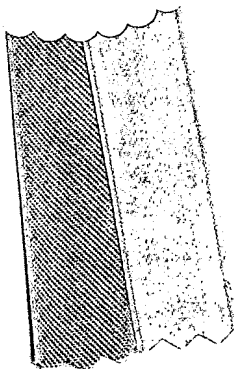
Application Number:

平成11年特許願第247115号

出 願 人

Applicant (s):

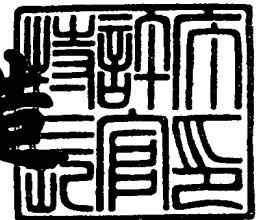
エーザイ株式会社

PRIORITY
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 9月18日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3073638

【書類名】 特許願

【整理番号】 EP99NC0901

【提出日】 平成11年 9月 1日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D211/32

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市二の宮 4 - 5 - 8 7

【氏名】 飯村 洋一

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県筑波郡谷和原村絹の台 6 - 1 8 - 7

【氏名】 小笹 貴史

【特許出願人】

【識別番号】 000000217

【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

【代表者】 内藤 晴夫

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 004983

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

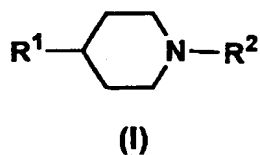
【書類名】 明細書

【発明の名称】 4-置換ピペリジン誘導体

【特許請求の範囲】

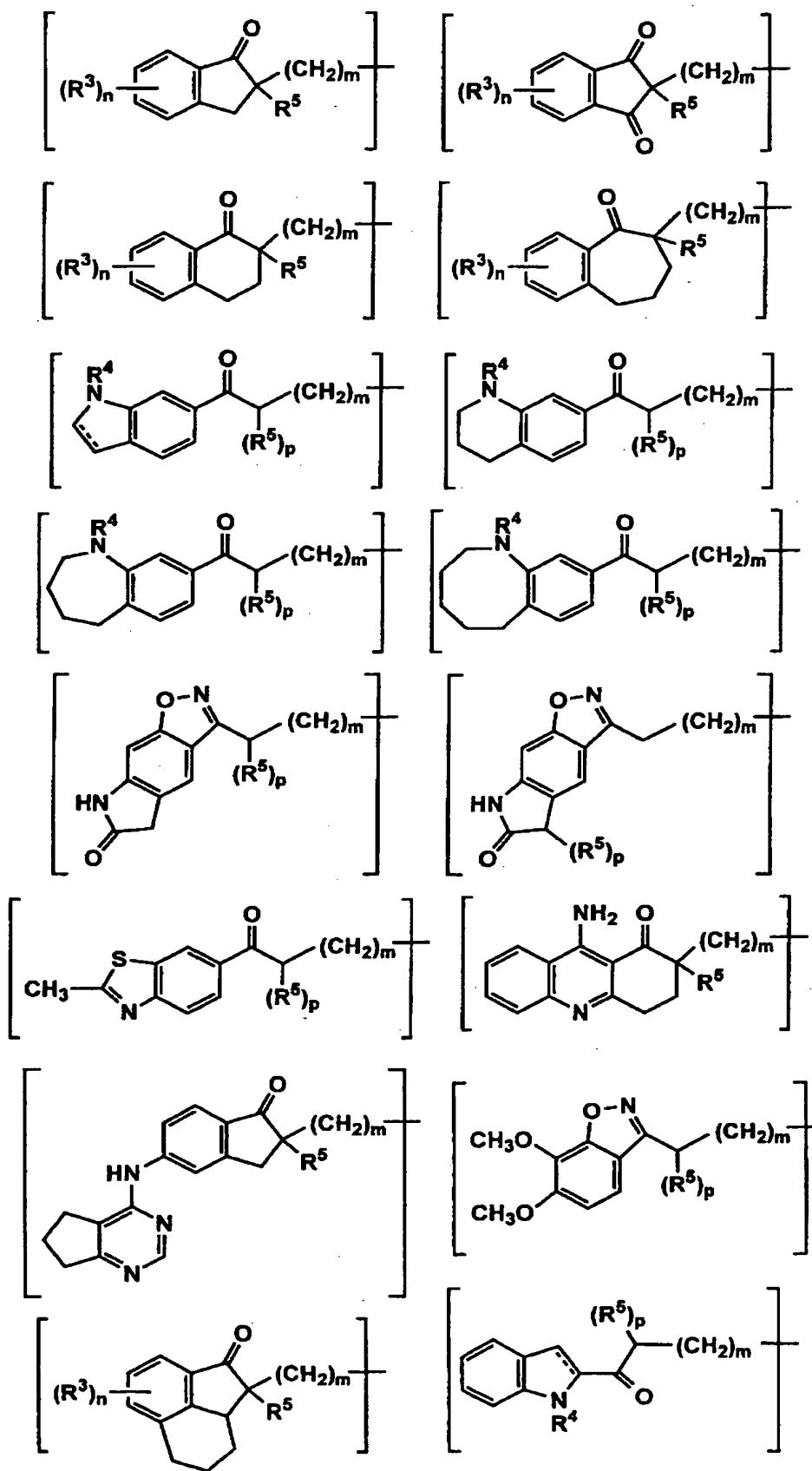
【請求項 1】 下記一般式で表される4-置換ピペリジン誘導体(I)またはその薬理学的に許容される塩。

【化 1】



{式中、R¹は下記置換基から選ばれた基を意味する。

【化 2】



[式中 R^3 は同一または相異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルコキシ基、ハロゲン化低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シアノ低級アルコキシ基、低級アシル基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、メルカプト基または低級チオアルコキシ基を意味する。

R^4 は水素原子または低級アルキル基を意味する。

R^5 はハロゲン原子(ただしフッ素原子を除く)、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ハロゲン化低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、ニトロ基、アジド基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルボキシ基、メルカプト基または低級チオアルコキシ基を意味する。

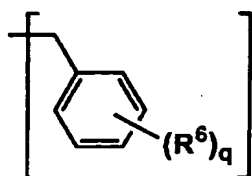
下記一般式で表される結合は、単結合または二重結合を意味する。

【化 3】

m は0または1~6の整数を、 p は1または2を、それぞれ意味する。]

R^2 は低級シクロアルキルメチル基、2,2-(アルキレンジオキシ)エチル基または下記一般式で表される基

【化 4】



(式中 R^6 は同一または相異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルコキシ

基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン化低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シアノ低級アルコキシ基、低級アシル基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、メルカプト基または低級チオアルコキシ基を意味する。さらに2つの R^6 で、脂肪環、芳香環、ヘテロ環またはアルキレンジオキシ環を形成してもよい。)を意味する。

qは0または1~5の整数を意味する。)

【請求項2】 下記化合物から選ばれた一種である、請求項1記載の4-置換ピペリジン誘導体(I)またはその薬理学的に許容される塩。

- (1) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (2) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ブromo-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (3) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ヨード-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (4) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (5) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (6) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-エチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (7) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アジド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (8) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (9) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メチルアミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (10) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ジメチルアミノ-1-インダノン)-2-イル]

]メチルピペリジン

(11) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アセタミド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン

(12) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メタンスルホンアミド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン

(13) 3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-クロロ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン

(14) 3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2,2-ジクロロ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン

(15) 5,7-ジヒドロ-3-{1-クロロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル}-6H-ピロロ[4,5-f]-1,2-ベンズイソオキサゾール-6-オン

(16) 5,7-ジヒドロ-3-{1,1-ジクロロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル}-6H-ピロロ[4,5-f]-1,2-ベンズイソオキサゾール-6-オン

(17) 1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-2-クロロ-1-プロパノン

(18) 1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-2,2-ジクロロ-1-プロパノン

【請求項 3】 請求項 1 または 2 記載の 4-置換ピペリジン誘導体(I)またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするアセチルコリンエステラーゼ阻害剤

【請求項 4】 請求項 1 または 2 記載の 4-置換ピペリジン誘導体(I)またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害の予防・治療・改善剤。

【請求項 5】 各種老人性痴呆症がアルツハイマー型老年痴呆である請求項 4 記載の予防・治療・改善剤。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【産業上の利用分野】

本発明は、医薬として、具体的にはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として

、より具体的には各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害(ADHD, Attention Deficit Hyperactivity Disease)の予防・治療・改善剤として、各種老人性痴呆症としてさらに具体的にはアルツハイマー型老年痴呆の予防・治療・改善剤である有用な新規化合物に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

老年人口が急激に増大する中で、アルツハイマー型老年痴呆などの老年痴呆や脳血管性痴呆、注意欠陥多動障害の治療法を確立することが渴望されている。

これらの疾患の治療薬の開発は種々の方法から研究されているが、有力な方向として、これらの疾患は脳のコリン作動性機能低下を伴うことから、アセチルコリン前駆物質、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の方向から開発することが提案され、実際に臨床でも応用されている。代表的なアセチルコリンエステラーゼ阻害剤としては、塩酸ドネペジル [Donepezil Hydrochloride, 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩]、リバステイグミン [Rivastigmine, N-エチル-N-メチルカルバミン酸3-[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニル]、メトリフォネート [Metrifonate, (2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)リン酸ジメチル]、塩酸タクリン [Tacrine Hydrochloride, 1,2,3,4-テトラヒドロ-9-アクリジナミン]、臭化水素酸ガランタミン [Galantamine Hydrobromide]、ネオステイグミン [Neostigmine]、フィソスチグミン [Physostigmine] などがある。

【 0 0 0 3 】

【本発明が解決しようとする問題点】

しかしこれらの薬剤の中で、実際に臨床で使用されて疾患に対する薬理効果が確認され、しかも副作用や投与回数の観点からも十分な有用性が認められるのは塩酸ドネペジルのみであり、他のものは効果が十分でない、好ましくない副作用がある、1日の投与回数が多い、注射剤のみで経口投与不可など、何らかの欠点を有しており、塩酸ドネペジル以外には、ほとんど選択肢がないのが現状である。

【 0 0 0 4 】

上述のように塩酸ドネペジルは優れた薬剤であるが、さらに優れた効果を有するアセチルコリンエステラーゼ阻害剤があれば、臨床における薬剤選択肢が広がり、より好ましいことは言うまでもない。

【0005】

【課題を解決するための手段】

そこで本発明者らは、より優れた効果を有し、かつ安全性もより高い薬剤を開発すべく、永年にわたって種々の化合物について鋭意研究を重ねてきた。

その結果、新規な4-置換ピペリジン誘導体(I)またはその薬理学的に許容される塩が所期の目的を達することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】

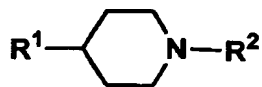
従って本発明の目的は、医薬として、具体的にはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、より具体的には各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害の予防・治療・改善剤として、各種老人性痴呆症としてさらに具体的にはアルツハイマー型老年痴呆の予防・治療・改善剤として有用な新規化合物、またその製造法を提供することにある。

【0007】

ここで、本発明にかかる4-置換ピペリジン誘導体(I)は、下記一般式(I)で表される。

【0008】

【化5】



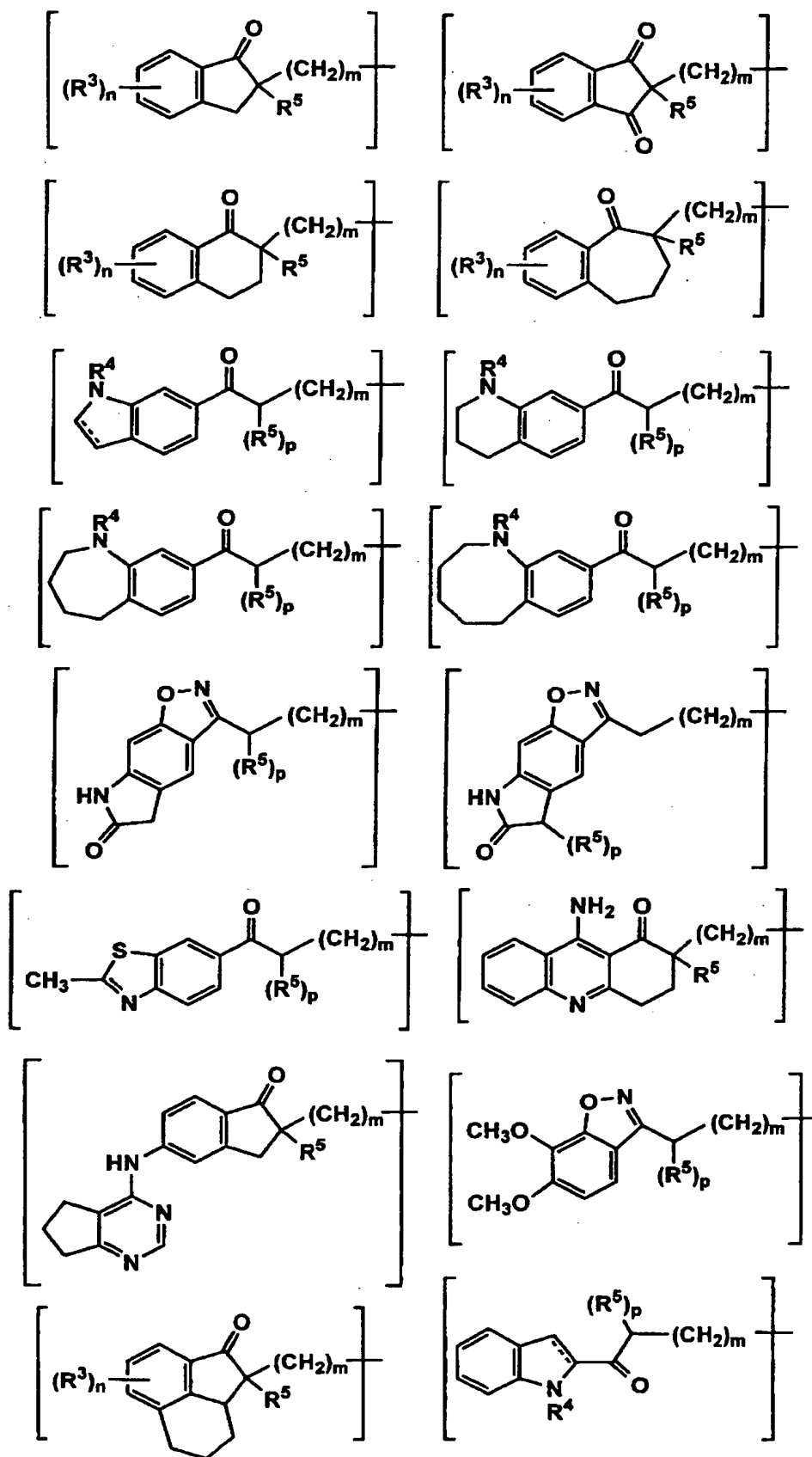
(I)

【0009】

式中、 R^1 は下記置換基から選ばれた基を意味する。

【0010】

【化6】



【0 0 1 1】

(式中 R^3 は同一または相異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルコキシ基、ハロゲン化低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シアノ低級アルコキシ基、低級アシル基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、メルカプト基または低級チオアルコキシ基を意味する。

R^4 は水素原子または低級アルキル基を意味する。

R^5 はハロゲン原子(ただしフッ素原子を除く)、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ハロゲン化低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、ニトロ基、アジド基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルボキシ基、メルカプト基または低級チオアルコキシ基を意味する。 下記一般式で表される結合は、単結合または二重結合を意味する。

【0 0 1 2】

【化 7】

===

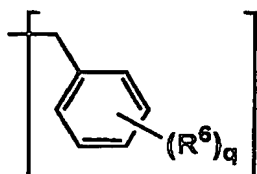
【0 0 1 3】

m は0または1~6の整数を、 p は1または2を、それぞれ意味する。)

R^2 は低級シクロアルキルメチル基、2,2-(アルキレンジオキシ)エチル基または下記一般式で表される基

【0 0 1 4】

【化 8】



【0 0 1 5】

(式中、 R^6 は同一または相異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン化低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シアノ低級アルコキシ基、低級アシル基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、メルカプト基または低級チオアルコキシ基を意味する。さらに2つの R^6 で、脂肪環、芳香環、ヘテロ環またはアルキレンジオキシ環を形成してもよい。

qは0または1～5の整数を意味する。)

【0 0 1 6】

上記定義において、ハロゲン原子とは、具体的には例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味するが、 R^5 の定義において、フッ素原子は除かれる。

【0 0 1 7】

低級アルキル基とは、炭素数1～6のアルキル基を意味し、具体的には例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、1-メチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基等の直鎖または分枝状アルキル基を挙げることができる。

【0 0 1 8】

低級シクロアルキル基とは、炭素数3～8の環状アルキル基を意味し、具体的

には例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等を挙げることができる。

【0019】

低級シクロアルキルメチル基とは、前記低級シクロアルキル基がメチル基に結合した基を意味し、具体的には例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基等を挙げることができる。これらの中でもシクロヘキシルメチル基がより好ましい。

【0020】

2,2-(アルキレンジオキシ)エチル基とは、エチル基の末端炭素原子が環状アルキレンジオキシ基で置換された基(アセタール基)を意味し、具体的には例えば2,2-(エチレンジオキシ)エチル基[別名：(1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル基]、2,2-(プロピレンジオキシ)エチル基[別名：(1,3-ジオキササン-2-イル)メチル基]、2,2-(ブチレンジオキシ)エチル基[別名：(1,3-ジオキセパン-2-イル)メチル基]等を挙げることができる。これらの中でも2,2-(エチレンジオキシ)エチル基がより好ましい。

【0021】

低級アルコキシ基とは、上記低級アルキル基が酸素原子と結合した基を意味し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の直鎖または分枝状アルコキシ基を挙げることができる。

【0022】

低級アルコキシアルコキシ基とは、上記低級アルコキシ基にさらに低級アルコキシ基が結合した基を意味し、具体的には例えばメトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、メトキシプロポキシ基、エトキシメトキシ基、エトキシエトキシ基、エトキシプロポキシ基、プロポキシプロポキシ基等を挙げることができる。

【0023】

アリールオキシ基とは、芳香族炭化水素から誘導される基が酸素原子と結合した基を意味し、具体的には例えばフェノキシ基、ナフチルオキシ基等を挙げるこ

とができる。

【0024】

アラルキルオキシ基とは、芳香族炭化水素から誘導される基が低級アルキル基と結合し、それがさらに酸素原子と結合した基を意味し、具体的には例えばベンジルオキシ基、フェニルエトキシ基、フェニルプロポキシ基、ナフチルメトキシ基等を挙げることができる。

【0025】

ハロゲン化低級アルキル基とは、上記低級アルキル基に1以上の同一または相異なるハロゲン原子が結合した基を意味し、具体的には例えばクロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基、ジフルオロエチル基、トリフルオロエチル基等を挙げることができる。

【0026】

ヒドロキシ低級アルキル基とは、上記低級アルキル基に1以上の水酸基が結合した基を意味し、具体的には例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、2,3-ジヒドロキシプロピル基等を挙げることができる。

【0027】

シアノ低級アルキル基とは、前記低級アルキル基に1以上のシアノ基が結合した基を意味し、具体的には例えばシアノメチル基、シアノエチル基、シアノプロピル基等を挙げることができる。

【0028】

ハロゲン化低級アルコキシ基とは、前記ハロゲン化低級アルキル基が酸素原子に結合した基を、ヒドロキシ低級アルコキシ基とは前記ヒドロキシ低級アルキル基が酸素原子に結合した基を、シアノ低級アルコキシ基とは、前記シアノ低級アルキル基が酸素原子に結合した基を、それぞれ意味する。

【0029】

低級アシル基とは、炭素数1～6の脂肪酸から誘導される直鎖または分枝状アシル基を意味し、具体的には例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘ

キサノイル基等を挙げることができる。

【0030】

置換されていてもよいアミノ基とは、窒素原子が低級アルキル基、低級アシル基、スルホン酸残基等で置換されていてもよいアミノ基を意味し環状のアミノ基も含まれる。具体的には例えばアミノ基($-\text{NH}_2$)、メチルアミノ基($-\text{NHCH}_3$)、ジメチルアミノ基 $[-\text{N}(\text{CH}_3)_2]$ 、ピロリジニル基、ピラゾリニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、アセタミド基($\text{CH}_3\text{CONH}-$)、プロピオンアミド基($\text{C}_2\text{H}_5\text{CONH}-$)、メタンスルホニルアミド基($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}-$)、エタンスルホニルアミド基($\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_2\text{NH}-$)、トルエンスルホニルアミド基 $[\text{CH}_3(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CONH}-]$ 、N-メチルアセタミド基 $[\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)-]$ 等を挙げることができる。

【0031】

置換されていてもよいカルバモイル基とは、窒素原子が低級アルキル基等で置換されていてもよいカルバモイル基を意味し、環状アミンのアミドから誘導される基も含まれる。具体的には例えばカルバモイル基($-\text{CONH}_2$)、N-メチルカルバモイル基($-\text{CONHCH}_3$)、N,N-ジメチルカルバモイル基 $[-\text{CON}(\text{CH}_3)_2]$ 、N-エチルカルバモイル基($-\text{CONHC}_2\text{H}_5$)、N,N-ジエチルカルバモイル基 $[-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$ 、N-メチル-N-エチルカルバモイル基 $[-\text{CON}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5]$ 、ピロリジニルカルボニル基、ピラゾリニルカルボニル基、ピペリジルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基等を挙げることができる。

【0032】

低級チオアルコキシ基とは、前記低級アルキル基が硫黄原子に結合した基を意味し、具体的には例えばメチルチオ基($-\text{SCH}_3$)、エチルチオ基($-\text{SC}_2\text{H}_5$)等を挙げることができる。

【0033】

さらに2つの R^6 で脂肪環を形成した具体例として例えばシクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環等を、芳香環を形成した具体例として例えばベンゼン環等を、ヘテロ環を形成した具体例として例えばフラン環、チオフエン環、ピロール環、イミダゾール環、オキサゾール環、チアゾール環、トリアゾール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、テトラヒド

ロフラン環、テトラヒドロピラン環、ジオキサン環、ジオキソラン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、チオモルホリン環等を、アルキレンジオキシ環を形成した具体例として例えばメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基等を、それぞれ挙げる事ができる。

【 0 0 3 4 】

低級アルコキシカルボニル基とは、前記低級アルコキシ基がカルボニル基と結合した基を意味し、具体的には例えばメトキシカルボニル基(-COOCH₃)、エトキシカルボニル基(-COOC₂H₅)等を挙げる事ができる。

【 0 0 3 5 】

4-置換ピペリジン誘導体(I)としてより具体的には、例えば以下の化合物を挙げる事ができるが、本発明はこれらに限定されない。

- (1) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (2) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ブromo-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (3) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ヨード-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (4) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (5) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (6) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-エチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (7) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アジド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (8) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
- (9) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メチルアミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン

- (10) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ジメチルアミノ-1-インダノン)-2-イル]
]メチルピペリジン
- (11) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アセタミド-1-インダノン)-2-イル]メ
チルピペリジン
- (12) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メタンスルホンアミド-1-インダノン)-
2-イル]メチルピペリジン
- (13) 3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-クロロ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H
-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン
- (14) 3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2,2-ジクロロ-1-(2,3,4,5-テトラヒド
ロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン
- (15) 5,7-ジヒドロ-3-{1-クロロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチ
ル}-6H-ピロロ[4,5-f]-1,2-ベンズイソオキサゾール-6-オン
- (16) 5,7-ジヒドロ-3-{1,1-ジクロロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]
エチル}-6H-ピロロ[4,5-f]-1,2-ベンズイソオキサゾール-6-オン
- (17) 1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニ
ル]-2-クロロ-1-プロパノン
- (18) 1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニ
ル]-2,2-ジクロロ-1-プロパノン

【 0 0 3 6 】

なお本発明化合物においては、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。さらに無水物以外にも、水和物として存在することもあるが限定されない。

【 0 0 3 7 】

また本発明における薬理学的に許容される塩とは、本発明化合物と付加塩を形成したものであれば限定されないが、具体的には例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの鉱酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩などの有機酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩を挙げることができる。これらの中でも塩酸塩、シ

ユウ酸塩がより好ましい。

【0038】

なお、本発明化合物の光学活性体が必要な場合には、以下のいずれかの方法によって得ることができる。

- (1) 光学活性な試薬を用い、不斉合成する。
- (2) ラセミ体を光学分割する。

【0039】

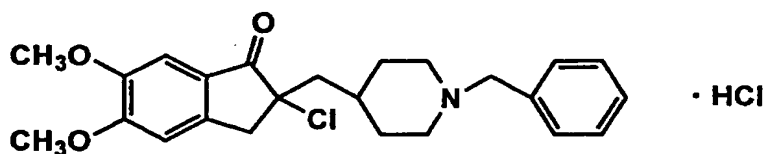
続いて本発明を具体的に説明するため、以下に実施例を掲げるが、本発明化合物の製造法がこれらに限定されないことは言うまでもない。

【0040】

実施例 1 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

【0041】

【化9】



【0042】

以下の反応は窒素雰囲気下にて行った。

特開平1-79,151号公報の実施例4に従って得た1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.25g(0.66mmol)をテトラヒドロフラン(THF) 10mlに溶解し、-78℃に冷却後、1.0M-リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液 0.99ml(0.99mmol)を注入した。30分間かけて-78℃から-10℃まで昇温した後、再び-78℃に冷却し、N-クロロコハク酸イミド 0.13g(0.97mmol)/THF(2ml)溶液とヘキサメチルホスホルアミド(HMPA) 0.5ml溶液を注入した。-78℃から徐々に室温まで昇温し、2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液(50ml)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶

液50mlにて洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、減圧濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル系)、次いで分取用薄層クロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)にて精製し、淡黄色オイル状の標題化合物の遊離体 0.17g(62%)を得た。

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/t-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

融点； 202-204℃.

¹H-NMR(400Mz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.66-2.28(7H, m)、2.60-2.74(2H, m)、3.37-3.53(4H, m)、3.92(3H, s)、3.98(3H, s)、4.13(2H, dd, J=13.2Hz, J=25.2Hz)、6.80(1H, s)、7.19(1H, s)、7.42-7.47(3H, m)、7.58-7.65(2H, m)、12.42(1H, bs).

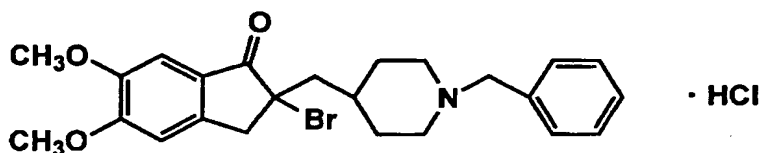
ESI-MS ; m/z=414(M+H+).

【0043】

実施例 2 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ブロモ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

【0044】

【化10】



【0045】

以下の反応は窒素雰囲気下にて行った。

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.25g(0.66mmol)をTHF 10mlに溶解し、-78℃に冷却後、1.0M-リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液 0.99ml(0.99mmol)を注入した。30分間かけて-78℃から-10℃まで昇温した後、再び-78℃に冷却し、臭素 0.051ml(1.00mmol)/THF(2ml)溶液を注入した。-78℃から徐々に室温まで昇温し、一晚攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液(50ml)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽

和塩化ナトリウム水溶液(50ml)にて洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、減圧濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル系)、次いで分取用薄層クロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)にて精製し、淡黄色オイル状の標題化合物の遊離体 0.071g(24%)を得た。

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/t-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

融点; 164-165°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz, CDCl_3); δ (ppm) 1.74(1H, dd, $J=6.4\text{Hz}$, $J=14.8\text{Hz}$), 1.89(1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 2.04-2.28(4H, m), 2.33(1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 2.65-2.80(2H, m), 3.42-3.68(4H, m), 3.92(3H, s), 3.98(3H, s), 4.13-4.26(2H, m), 6.81(1H, s), 7.22(1H, s), 7.45(3H, bs), 7.58-7.66(2H, m), 12.05(1H, bs).

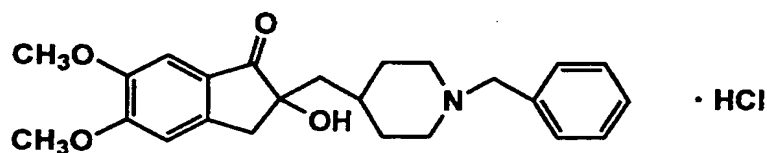
ESI-MS; $m/z=458(\text{M}+\text{H}^+)$.

【0046】

実施例 3 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

【0047】

【化11】



【0048】

以下の反応は窒素雰囲気下にて行った。

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.25g(0.66mmol)をTHF 10mlに溶解し、-78°Cに冷却後、1.0M-リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液 0.99ml(0.99mmol)を注入した。30分間かけて-78°Cから-10°Cまで昇温した後、再び-78°Cに冷却し、(10-カンファースルホニル)オキサジリジン 0.22g(0.96mmol)/THF(2ml)溶液を注入した。-78°Cから徐々に

室温まで昇温し、4時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液(50ml)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液(50ml)にて洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、減圧濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル系)にて精製し、淡黄色オイル状の標題化合物の遊離体 0.26g(定量的)を得た。

これを常法により塩酸塩とし、ジエチルエーテルを用いて固化し、淡黄色アモルファス状の標題化合物を得た。

¹H-NMR(400Mz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.56-2.20(7H, m)、2.58-2.74(2H, m)、3.06-3.50(5H, m)、3.89(3H, s)、3.97(3H, s)、4.14(2H, bs)、6.82(1H, s)、7.11(1H, s)、7.42(3H, bs)、7.60(2H, bs)、12.04(1H, bs)。

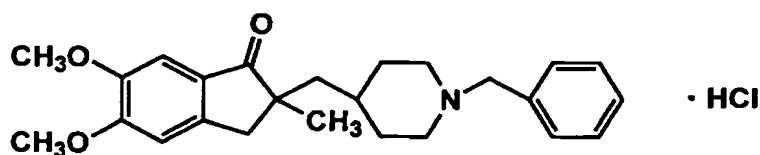
ESI-MS ; m/z=396(M+H⁺)。

【0049】

実施例4 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

【0050】

【化12】



【0051】

以下の反応は窒素雰囲気下にて行った。

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.25g(0.66mmol)をTHF 10mlに溶解し、-78℃に冷却後、1.0M-リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液 0.99ml(0.99mmol)を注入した。30分間かけて-78℃から-10℃まで昇温した後、再び-78℃に冷却し、ヨードメタン 0.062ml(0.99mmol)を注入した。-78℃から徐々に室温まで昇温し、4時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液(50ml)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽和塩化

ナトリウム水溶液(50ml)にて洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、減圧濃縮した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)にて精製し、淡黄色オイル状の標題化合物の遊離体 0.16g(62%)を得た。

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/t-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

融点 : 194-195°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.19(3H, s)、1.50-1.85(5H, m)、2.00-2.14(2H, m)、2.44-2.60(2H, m)、2.83(1H, d, $J=17.2\text{Hz}$)、2.99(1H, d, $J=17.2\text{Hz}$)、3.35(2H, bt, $J=14\text{Hz}$)、3.90(3H, s)、3.97(3H, s)、4.08(2H, bs)、6.82(1H, s)、7.13(1H, s)、7.35-7.50(3H, m)、7.58(2H, bs)、12.25(1H, bs).

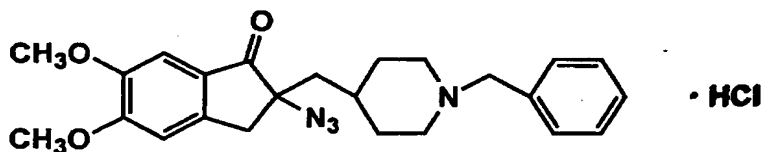
ESI-MS ; $m/z=394(\text{M}+\text{H}^+)$.

【0052】

実施例 5 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アジド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

【0053】

【化13】



【0054】

実施例2で得た1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ブromo-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.30g(0.65mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(9ml)に溶解し、酢酸(3ml)とアジ化ナトリウム 0.21g(3.23mmol)/水(6ml)溶液を加えた。70°Cにて3時間攪拌後、室温まで冷却し、飽和炭酸ナトリウム水溶液(50ml)を加え、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液(50ml×2)にて洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)にて精製し、淡黄色オイル状の標題化

化合物の遊離体 0.18g(65%)を得た。

これを常法により塩酸塩とし、エタノール／*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

融点：153-154℃.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.64-1.74(1H, s)、1.82-1.94(2H, m)、1.97-2.24(4H, m)、2.64-2.78(2H, m)、3.01(1H, d, $J=17.2\text{Hz}$)、3.13(1H, d, $J=17.2\text{Hz}$)、3.40-3.56(2H, m)、3.91(3H, s)、3.98(3H, s)、4.20(2H, dd, $J=13.2\text{Hz}$, $J=19.6\text{Hz}$)、6.82(1H, s)、7.16(1H, s)、7.40-7.47(3H, m)、7.58-7.67(2H, m).

ESI-MS ; $m/z=421$ ($M+H^+$).

【0055】

最後に本発明化合物の医薬としての有用性を示すため、以下に薬理実験例を掲げる。

【0056】

In vitroアセチルコリンエステラーゼ阻害作用

1) 方法

アセチルコリンエステラーゼ源として、ラット脳ホモジネートを用いて、Ellmanらの方法¹⁾に準拠してエステラーゼ活性を測定した。マウス脳ホモジネートに、基質としてアセチルチオコリン、被検体及びDTNB [5,5'-ジチオビス(2-ニトロ安息香酸)]を添加し、インキュベーション後、産生したチオコリンがDTNBと反応し、生じる黄色産物を412nmにおける吸光度変化として測定し、アセチルコリンエステラーゼ活性を求めた。

各被験化合物のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を、50%阻害濃度(IC_{50})として求めた。

¹⁾; Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V. and Featherstone, R.M., (1961), *Biochem. Pharmacol.*, 7, 88~95.

【0057】

2) 被験化合物

本発明化合物の代表例として、実施例1の化合物を生理食塩水に溶解して用いた。

【0058】

3) 結果

以下に実験結果を示す。

実施例	IC ₅₀ (nM)
1	2.0
塩酸トネジル	6.7

上記結果から、本発明化合物が有する優れた効果が明らかである。

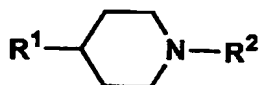
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬として、具体的にはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、さらに具体的には各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害、各種老人性痴呆症、アルツハイマー型老年痴呆等の予防・治療・改善剤である新規化合物を提供する。

【解決手段】 下記一般式で表される4-置換ピペリジン誘導体(I)またはその薬理学的に許容される塩。

【化 1】



(I)

(式中、 R^1 、 R^2 は置換基を意味する。)

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000000217]

1. 変更年月日

1990年 8月29日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都文京区小石川4丁目6番10号

氏 名

エーザイ株式会社